FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N° 646

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mme LACOUR (Colette)

Née le 14 Septembre 1913, à Paris

- 1 JUIL. 1948

DES MÉTHODES MODERNES

d'Études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie

Président : M. HARVIER, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : Mme LACOUR.

Prénoms : Colette.

(éventuellement) :
Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

Mme LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — *Paris, Lib. Le François*, 1948, in-8°, 64 p.

(*Th. méd. (Et.). Paris 1948.* N°).

Mme LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — *Paris, Lib. Le François*, 1948, in-8°, 64 p.

(*Th. méd. (Et.). Paris 1948.* N°).

Mme LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — *Paris, Lib. Le François*, 1948, in-8°, 64 p.

(*Th. méd. (Et.). Paris 1948.* N°).

Mme LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — *Paris, Lib. Le François*. 1948, in-8°, 64 p.

(*Th. méd. (Et.). Paris 1948.* N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : M^me^ LACOUR.

Prénoms : Colette.

(Souligner le nom patronymique)

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Les deux premiers exemplaires seront conservés par le service de la Bibliothèque)

M^me^ LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — Paris, Lib. Le François, 1948, in-8°, 64 p.

(Th. méd. (Ex.). Paris 1948. N°).

M^me^ LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — Paris, Lib. Le François, 1948, in-8°, 64 p.

(Th. méd. (Ex.). Paris 1948. N°).

M^me^ LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — Paris, Lib. Le François, 1948, in-8°, 64 p.

(Th. méd. (Ex.). Paris 1948. N°).

M^me^ LACOUR. — Des méthodes modernes d'études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie. — Paris, Lib. Le François, 1948, in-8°, 64 p.

(Th. méd. (Ex.). Paris 1948. N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N°.....

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mme LACOUR (Colette)

Née le 14 Septembre 1913, à Paris

DES MÉTHODES MODERNES

d'Études de la coagulation sanguine dans un cas de grande hémophilie

Président : M. HARVIER, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1948

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, ROUSSY, BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET BAUDOIN, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAINE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN ..... Léon BINET.
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Clinique cardiologique	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.). LAROCHE (Guy). HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	N...
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS (*suite*)

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	JUSTIN BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générale	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	LÉON BINET.
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Ch.).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DESOILLE (Médecine légale), DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O. R. L.), JAYLE (M.) (Chimie médicale), Mlle J. LÉVY (Pharmacologie), OLIVIER (Anatomie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
ıatomie	CORDIER. DELMAS.
atomie pathologique	N... ff. DEBEYRE. DELARUE.
ctériologie	Mlle GAUTHIER-VILLARS BONNET.
ochimie médicale	FASQUELLE. ETTORI.
rmato-Syphiligraphie	SCHAPIRA. DEGOS.
stologie	BULLIARD. COUJARD.
drologie	DESCLAUX. DEBRAY.
giène	BOYER. DEPARIS.
urologie	DE SÈZE. DIGONNET.
stétrique	MAYER. SUREAU. VARANGOT.
htalmologie	OFFRET.
-rhino-laryngologie	AUBIN.
rasitologie	BRUMPT, L. C. FEVRE.
hologie chirurgicale	HUGIER. LÉGER. MERLE D'AUBIGNÉ.

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANIE. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN. BROUET.
Pathologie médicale	CACHERA. DECOURT. DREYFUS (Gilbert) FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL. BARGETON.
Physiologie	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAINE (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (Obstétrique), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE. HAGUENAU. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

	MM.
Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	MMlles DUMAITRE, GOI CHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

En hommage

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES ENFANTS

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur Agrégé

PAUL CHEVALLIER

Qui a bien voulu accepter de me diriger dans ce travail.

A Monsieur le Docteur Albert FIEHRER

Dont les conseils précieux et les connaissances profondes en hématologie m'ont considérablement éclairé dans ma tâche.

A Monsieur GUILLOT

Pharmacien-Chef de l'Hôpital Broussais

Qui m'a souvent prêté son concours.

A tous ceux qui ont collaboré

AU CENTRE D'HEMATOLOGIE
DE L'HOPITAL BROUSSAIS

A TOUS MES PROFESSEURS

A Notre Président de thèse

Monsieur le Professeur HARVIER

Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant de présider cette thèse.

I. — GÉNÉRALITÉS

CLINIQUEMENT.

L'hémophilie vraie, familiale, est caractérisée :

1° — par son caractère héréditaire : affection récessive, liée au gène sexuel mâle atteignant la descendance mâle dans 50 % des cas environ et transmise par les femmes « dites conductrices » ;

2° — par l'importance de ses hémorragies, qu'il s'agisse d'hémorragies externes à la suite de petites blessures, d'hématomes musculaires ou d'hémarthroses à la suite de traumatisme. Ce qui frappe chez l'hémophile, c'est l'importance anormale de cette hémorragie vis-à-vis de la cause provocatrice ;

3° — par l'apparition de certaines hémorragies spontanées en apparence, comme certains hématomes et surtout comme certains épistaxis ou hématuries ;

4° — par l'intégrité apparente des capillaires : absence de purpura.

HÉMATOLOGIQUEMENT.

L'hémophilie vraie est caractérisée :

1° — par un retard considérable du temps de coagulation, l'un des signes les plus frappants mais seu-

lement caractéristique du syndrome hémophilique, syndrome très vaste et en voie de démembrement ;

2° — par l'absence complète de tout signe hémogénique : *les plaquettes normales* d'aspect sont en nombre normal ; *le temps de saignement est normal* ; le signe du lacet est négatif ;

3° — *par un temps de* QUICK *normal* permettant d'affirmer l'absence d'hypoprothrombinémie ou d'hyperhéparinémie ;

4° — par une strucure spéciale du caillot fibrineux ;

5° — par une *fibrinémie normale ;*

6° — par un sérum ne contenant pas de thrombine libre.

ACCESSOIREMENT.

Avec des techniques spéciales, on a pu mettre en évidence chez l'hémophile :

a) une insuffisance de thrombokinase plasmatique (Feissly) ;

b) un excès d'antithromboplastine (Tocantins) ;

c) l'absence ou la diminution du facteur plasmatique antihémophilique (de Patek et Taylor) ;

d) une modification du fibrinogène ; (Paul CHEVALLIER, M. GUILLOT et A. FIEHRER).

Ainsi, pour faire le diagnostic d'hémophilie vraie, il importe de confronter clinique et laboratoire. Trop de travaux modernes de biologie resteront sans lendemain pour avoir négligé cette vérité fondamentale.

Avant d'étudier à fond certaines particularités plasmatiques, il faut être sûr du diagnostic. Or, P. EMILE-

Weil insiste ; pour voir clair dans l'hémophilie, il importe de mettre à part l'hémophilie vraie héréditaire et familiale d'un diagnostic facile : il faut, défricher le terrain biologique de l'hémophilie *vraie* avant tout ; ainsi, l'on pourra plus facilement classer les syndromes hémophiliques voisins.

C'est pourquoi, sous l'égide de notre maître : le Professeur Agrégé Paul Chevallier, nous rapportons une observation détaillée d'un hémophile véritable suivi pendant des années.

Grâce à l'admirable orgasisation d'un véritable centre d'étude de la coagulation à Broussais, fonctionnant sous la direction du Docteur A. Fiehrer, avec l'aide puissante des laboratoires d'études de la pharmacie sous la surveillance de M. Guillot, Pharmacien-Chef, nous avons pu, à maintes reprises, étudier différents aspects biologiques du problème hémophilique.

II. — HISTORIQUE

L'étude historique du *syndrome hémophilique* a connu bien des vicissitudes.

1° — On a isolé depuis longtemps *l'hémophilie vraie* héréditaire, familiale, le *Talmud* y fait déjà allusion. Diverses thèses, au cours du 19e siècle, celles de Chélius (1827), de Matzenbrecher (1841), les monographies de Grandidier (1855), celle de Wickham Legg (1872), la thèse de Losen (1876) constituent des documents historiques capitaux.

L'école française avec G. Hayem, P. Emile-Wiel, Paul Chevallier a fait faire des progrès considérables dans cette redoutable affection.

2° — On a exclu rapidement de l'hémophilie diverses affections hémorragiques : thrombopénie et thrombasthénie hémorragiques, maladie de *Rendu-Osler*, et certaines hémorragioses consitutionnelles anthrombopathiques.

(Tout près de sous, Willebrand-Minot ont décrit une thrombopathie vasculaire congénitale avec atonie capillaire, qu'ils ont dénommée : « pseudo hémophilie » et que l'on connaissait en France, sous le nom de syndrome de Roskam).

Un point commun lie toutes ces affections : le temps de coagulation est normal.

3° — En 1920, K. Rabe et E. Salomon ont décrit *l'afibrinogénémie congénitale* d'étiologie inconnue avec hérédité recessive, nullement liée au sexe, caractérisée, outre ses hémorragies et un temps de saignement variable, par une baisse considérable de fibrinogène plasmatique et un allongement parfois considérable du temps de coagulation.

On connaît maintenant des *cas acquis* d'afibrinogénémie.

4° — En 1925, P. Emile-Weil décrit *l'hémophilohémogénie,* syndrome difficile à bien classer d'étiologie, soit inconnue, soit précise, réalisé de façon quasi expérimenale par les *insuffisances fonctionnelles hépatiques.*

5° —Vers cette même époque, naît, *l'hémophilie sporadique :* syndrome hémophilique clinique vrai, mais moins marqué que dans l'hémophilie familiale. Certains, avec Paul Chevallier en font une entité morbide à part : *l'hypohémophilie constitutionnelle,* d'autres, avec P. Emile-Weil y voit, le plus souvent, une variété de syndrome hémophilo-hémogénique.

6° — *L'hémophilie héparinique* n'est guère connue qu'à partir des expérimentations de Gross (1938) et de Jaques (1939). D'après les travaux actuels, cette hémophilie est essentiellement caractérisée par une augmentation du temps de coagulation avec *thrombopénie,* un temps de saignement normal et une épreuve de chargaff positive (avec la salmine).

Quick, en 1942, découvre une méthode simple pour

déterminer le taux de prothrombine et permet ainsi de reconnaître *l'hypoprothrombinémie* avec allongement du temps de coagulation et hémorragies provoquées.

On peut ainsi diviser les hypoprothrombinémies ou h. acquises (par déficience en vitamine K, par déficience d'absorption de vitamines K, par troubles hépatiques, par la dicoumarine, par les salicylates) et hémorragies idiopathiques.

L'adminisration de *dicoumarine* peut réaliser une diathèse avec hémorragies diverses spontanées et gros allongement du temps de coagulation.

Ainsi, l'histoire du syndrome hémophilique nous montre d'une part : une entité morbide bien définie, familiale, héréditaire, avec ces troubles plasmatiques bien délimités.

d'autre part, des syndromes hémophiliques :

a) par défaut de substance coagulable : afibrinogénémie ;

b) par défaut de substances coagulantes : hémophilie sporadique, hémophilie-hémogénie, hypoprothrombinémie ;

c) par excès de substances anticoagulantes : hyperhéparinémie.

Les méthodes modernes d'étude de la coagulation sanguine ont permis ce démembrement.

III. — MÉTHODES D'ÉTUDE DE LA COAGULATION SANGUINE

L'examen hématologique permettant à lui seul de poser de façon certaine le diagnostic « syndrome hémophilique » nous nous attacherons à en étudier avec soin tous les points.

A. — Les méthodes classiques.

Les travaux classiques ont essentiellement porté sur l'étude du *sang total*. Ils analysent tour à tour, d'une part, ses différents éléments, et d'autre part, leur comportement au cours du phénomène de coagulation. Toutefois, nous ne les rappellerons qu'assez brièvement, désireux de laisser, surtout, une place plus large à l'étude des méthodes modernes, qui ont servi de bases à nos travaux.

a) *Les différents éléments du sang au cours de l'hémophilie.*

Sauf, en période d'hémorragie (où leur nombre n'est fonction que du degré de l'anémie), les hématies sont normales tant par leur nombre que par leur va-

leur globulaire. Quant à la résistance globulaire, elle n'est elle-même nullement modifiée, non plus que la vitesse de rénovation des globules.

Les *propriétés physiques du sang et du sérum* (alcalinité, point cryoscopique) sont conservés.

Les *leucocytes* eux-mêmes normaux tant par leur nombre que par leur formule, ne sont modifiés qu'au cours des hémorragies où apparaît, en général, un leucocyte accompagné de *polynucléose*.

Quant aux *hématoblastes* — fait capital — ils sont en nombre normal et ils sont d'aspect normal.

La teneur du sang en *fibrine*, non plus qu'en *calcium* n'est modifié et le sérum permet de pratiquer normalement les *réactions sérologiques*.

b) *Les modifications essentielles portent avant tout sur le comportement de ces éléments au cours du phénomène de la coagulation.*

Le sang veineux recueilli par ponction de la veine du pli du coude présente un *retard de coagulation considérable* chez l'hémophile, surtout, en dehors des périodes d'hémorragies.

Ce retard atteignant, en général, plusieurs heures, plus marqué chez l'enfant que chez l'adulte, semble proportionnel à la gravité des accidents cliniques.

En réalité, il y a lieu de différencier :

— a) *une anomalie dans le temps de coagulation* ;

— b) mais aussi, *une anomalie dans la formation du caillot.*

Le sang recueilli, dans une éprouvette propre et stérile, reste, à peu près, une demi-heure sans présen-

ter de modifications apparentes. C'est alors que s'amorce la sédimentation qui durera environ deux heures au bout desquelles deux couches se seront individualisées.

— l'une, *superficielle,* jaunâtre ; limpide, constitue le plasma ;

— l'autre, *sédimentée,* rouge et d'égale importance constituée par le *cruor.*

Dans un deuxième temps, va se produire la *coagulation de type plasmatique.*

Le plasma, dont l'aspect clair et transparent a subsisté pendant un temps assez long, commence à se coaguler et à se troubler, d'une part, au contact des parois de l'éprouvette ; d'autre part, au contact de l'air. Cette coagulation se manifeste par une *gélification* dont la zone la plus précoce est superficielle. La réaction de ce caillot blanc se produit enfin en même temps que l'exsudation d'un *pseudo-sérum,* dont les propriétés sont encore assez proches du plasma qui lui a donné naissance et qui reste capable d'une *coagulation secondaire.* Ce phénomène semble pathognomonique de l'affection.

Quant au caillot cruorique, sa *rétraction* est en général notablement *diminuée* d'après P. Emile-Weil.

L'*étude du temps de saignement* le montre sensiblement *normal* et c'est là un symptôme qui oppose l'hémophilie aux autres dyscrasies sanguines.

Le signe du lacet enfin, ne paraît donner chez l'hémophile aucun résultat caractéristique.

B. — Les méthodes modernes.

Les méthodes modernes de la coagulation sont caractérisées par le fait qu'elles portent, non plus sur l'étude du sang total, mais *sur celle du plasma.* C'est sur les travaux qui leur ont donné naissance que nous réservons de nous appesantir plus longuement.

Ce sont ces travaux, en effet, qui ont permis de faire un progrès sensible dans l'étude de la coagulation sanguine au cours de l'hémophilie.

L'étude de la coagulation du plasma in vitro pratiquée par C. Lian et R. Sassier, en 1939, a été reprise selon la méthode de ces auteurs par nos maîtres : le *Professeur agrégé* Paul Chevallier *et son assistant : le Docteur* Fiehrer, depuis 1944.

Elle a été pratiquée :

— 1°) in vitro, *dans un tube à l'air libre* ;

— 2°) in vitro, *à l'aide du photomètre.*

Nous reprenons donc brièvement l'étude de ces méthodes.

Etude de la coagulation du plasma in vitro dans un tube a air libre.

La technique employée par Lian et Sassier et reprise par notre maître consiste à recueillir dans une éprouvette Pyrex de précision de 10 cc graduée au 1/10 cc et contenant, préalablement, 1/2 cc de citrate de Na à 9 %, 9 cc, 5 de sang obtenu par ponction veineuse. Après centrifugation, le plasma citrate est recueilli et 1 cc de ce plasma est mélangé dans un tube à 1 cc de *solution recalcifiane* formulée comme suit :

Na Cl	6 gr. 40
$CaCl^2$ Ca sec	0 gr. 55
Eau distillée qs p	800 cc

C'est sur ce mélange que sont observés, in vitro, les différents phénomènes de la coagulation du plasma hémophile, à savoir :

1°) Un *retard de la coagulation* plus accentué encore qu'avec le sang total (35 m. à 3 h.). Longue surtout à se compléter, cette coagulation procède, *par étapes successives.*

2°) La *rétraction du caillot étudiée comparativement à celle du plasma normal dans les mêmes conditions de centrifugation et de température ;* bien supérieure à celle d'un plasma normal est intense. C'est-à-dire qu'elle évoque déjà un *comportement différent de la fibrine* chez l'émophile.

3°) Toutefois, la coagulation, peut être notablement *accélérée par l'adjonction de certains produits :*

a) *Chimiques,* tels que le *chloroforme* (observation du Professeur Chevallier, de M. Guillot et du Docteur Fiehrer).

b) *Biologiques,* tels que :

— le *sérum frais,*

— le *lobe postérieur d'hypophise* (P.-E. Weill),

— l'*extrait de la rate* (observ. de Molf),

— l'*extrait de rein* (observ. de Morawitz et Lossh),

— le *venin de Daboïa,*

— l'*extrait de plaquettes,*

— enfin, *le facteur plasmatique antihémophilique de* Patek et Taylor.

A signaler, par ailleurs, l'action caractéristique de l'*anhydride carbonique* qui supprime la rétraction du caillot mais n'agit pas sur le temps de coagulation. (M. Guillot et A. Fiehrer).

Enfin, il est à remarquer que *l'adjonction de quelques gouttes de sérum hémophilique au plasma hémophilique* entraîne un *raccourcissement du temps de coagulation* de celui-ci.

Poussant plus loin leurs recherches, Lian et Sassier mirent au point une *méhode d'étude graphique* de la coagulation du plasma. Cette courbe ou *thrombogramme* se construit en fonction des densités optiques d'une part, et des temps, d'autre part.

Cette courbe montre sur tout plasma étudié :

1°) une *période de précoagulation* pendant laquelle il n'y a pas de changement notable de la densité optique ;

2°) une *période de coagulation* correspondant à l'apparition progressive de la fibrine, mais dont l'allongement et l'intensité varient avec le plasma étudié.

C'est ainsi que la courbe de coagulation d'un plasma normal affecte l'allure d'un S verticalement allongé. Pour le plasma de l'hémophile, au contraire, le thrombogramme prend l'aspect d'un *S couché* géant et horizontalement allongé. Le maximum de modifications porte sur la boucle inférieure du S qui ne fait qu'illustrer la lenteur avec laquelle s'amorce la coagulation.

Reprenant cette méthode le Professeur Chevallier, Monsieur Guillot et le Docteur Fiehrer ont utilisé le photocoloromètre de Bonne-Maury.

C'est ainsi qu'ils ont pu noter :

1°) Les *différences d'aspects du photothrombogramme selon les agents* favorisants employés pour la coagulation du plasma de l'hémophile.

2°) Les *différences d'aspects* de la courbe qui ne paraissent *nullement en rapport avec le taux de la fibrine.*

3°) Des *oscillations importantes* du tracé pendant la période de *précoagulation.*

Ces différentes raisons les ont conduit à observer avec attention l'évolution de la structure du coagulum ? Cette recherche n'a pu être possible qu'avec la *méthode photographique.*

ETUDE DE LA COAGULATION IN VITRO A L'AIDE DE LA MÉTHODE PHOTOGRAPHIQUE.

Le plasma citraté et recueilli comme précédemment, est porté, par aspiration après recalcification, dans un tube de verre de 30 cm. de longueur et de 4 mm. de diamètre. Le tube dont chaque extrémité est obstruée, par un tube de caoutchouc contenant un petit élément de verre plein, est effilé à l'une de ses extrémités.

Une colonne de plasma de 20 cm. de longueur est ainsi obtenue. Le tube est placé horizontalement sur le porte-film d'un agrandisseur photographique 9x12 — objectif F = 135 — ouverture 1/45. L'agrandissement est de 5-5. La lampe opale est de 100 watts A.

Après une mise au point et une pose de 7 à 8 secondes on tire sur papier et l'on obtient ainsi l'image agrandie d'un *plasma dilué au 1/5 en voie de coagu-*

lation. Les clichés sont tirés à intervalles réguliers. Le point de départ de l'évolution correspondant au moment exact de la recalcification.

Il est à noter que des précautions rigoureuses ont été prises, tant pour la vérification et la parfaite transparence du tube (qui a été photographié seul, avant l'expérience) que pour celle de la rigoureuse position horizontale qui seule garantit la fixité des éléments fibrineux au cours de l'expérience.

Les phénomènes suivants sont notés :

1°) Il existe une *phase de précoagulation* d'une durée de 10 à 15 m. ne s'accompagnant d'aucune modification de l'image.

2°) Elle est suivie d'une *phase de coagulation rapide* de 10 m. environ, traduite par l'apparition de *centres de coagulation* d'abord peu nombreux, mais dont la quantité ne va cesser de croître pour atteindre son maximum 25 m. après le temps noté comme point de départ (recalcification du plasma).

3°) Enfin, la *phase d'achèvement de la coagulation,* très allongée, de l'opacité progressive ne se renforçant que de façon négligeable pour atteindre son maximum qu'après une durée de 90 m. environ, et cela, sans modifier désormais de façon appréciable les aspects du caillot.

Nous insisterons, par ailleurs, sur *l'aspect photographique* ainsi obtenu.

1°) *Avec un plasma normal,* comme dans l'expérience que nous venons de décrire ; l'examen du cliché révèle des zones de plus grande densité assez floues et qui sont formées d'une multitude de petites

taches correspondant aux *centres de coagulation* plus ou moins confluents. La dilution du plasma employé au 1/5 ne peut permettre de les évaluer mathématiquement.

2°) *Avec un plasma d'hémophile :*

Sur le plasma d'hémophile, les centres de coagulation apparaissent très lentement, les ponctuations restant peu nombreuses, disséminées, donnant à l'ensemble un *aspect « cotonneux »*.

Cet aspect se modifie *selon les substances* que l'on peut adjoindre à ce plasma pathologique.

C'est ainsi qu'avec le chloroforme, les centres de coagulation apparaissent un peu plus nombreux, sans pour cela rappeler l'aspect du plasma normal. Toutefois, l'aspect final se rapproche assez de celui d'un caillot de plasma normal quelque peu liquide.

La *modification* est encore plus marquée *par l'adjonction de sérum sanguin*, selon la technique employée in vitro par P. E.-Weill. Les ponctuations très fines et très nombreuses, apparaissent alors rapidement et l'aspect final est presque identique à celui du plasma normal.

Paul Chevallier, M. Guillot et A. Fiehrer, — (*Le Sang*. 1947, n° 2, p. 76) — viennent de publier une remarquable note sur l'étude photographique du *phénomène de* P.-E. Weill. Leurs conclusions sont les suivantes :

1°) L'étude photographique de la coagulation du plasma in vitro permet d'analyser le phénomène de P.-E. Weill, c'est-à-dire les modifications qu'engen-

dre, dans un plasma d'hémophile, l'addition de sérum frais humain.

2°) *In vitro* et à dose suffisante, l'addition de sérum frais humain, rend normale la coagulation de l'hémophile. Temps de coagulation et coagulum fibrineux sont rendus normaux.

3°) *In vitro* les auteurs ont injecté seulement 15 cc de sérum frais humain intra-veineux ; dans ces conditions, l'action est beaucoup moins nette : *correction rapide,* mais *fugace* et *incomplète.*

Il est à noter que cette *méthode d'agrandissement photographique semble permettre d'obtenir des résultats plus nets que les examens ultra microscopiques* quant à l'observation de la répartition générale des centres de coagulation.

L'*ultra microscope* montre, dans le cas d'une coagulation normale, un réseau assez serré de fibrilles, plus dense lorsqu'on observe un « centre de coagulation ». Dans la coagulation hémophilique, l'assemblage des fibrilles est beaucoup plus lâche et les zones de densification beaucoup plus rares.

En résumé, l'étude de la coagulation *plasmatique* dans un cas de grande hémophilie montre :

1°) par l'étude en petits tubes à l'air libre, une coagulation en cascades prolongée, une série de coagulations *successives* et une *rétraction intense* du caillot fibrineux ;

2°) par l'étude du thrombogramme, on extériorise la *lenteur du processus coagulant dans ses différentes phases :* préfibrineux et fibrineux ;

3°) par l'étude photographique on peut affirmer que le *caillot hémophilique possède une structure spéciale* bien différente du caillot normal.

Peut-on aller plus loin ?

On peut se demander :

1°) Comment se développe le pouvoir coagulant d'un plasma hémophilique ?

2°) Existe-t-il un excès d'héparine plasmatique ?

3°) Le fibrinogine plasmatique est-il normal ?

4°) A quoi tient la structure si spéciale du caillot fibrineux ?

Pourquoi le caillot fibrineux hémophilique n'est-il pas hémostatique ?

5°) Pourquoi un hémophile fait-il si facilement des hématomes et pourquoi son temps de saignement est-il normal ?

1° Sur le pouvoir coagulant du plasma et du sérum d'un hémophile.

Paul Chevallier, M. Guillot, A. Fiehrer et Ch. Pasquier ont pu récemment étudier ce pouvoir sur le plasma de notre malade dont nous rapportons l'observation plus loin.

Technique

La technique adoptée est la suivante :

1°) *Prélèvement du plasma d'un sujet normal utilisé comme réactif* (technique habituelle).

2°) Prélèvement du plasma hémophile (même technique).

On recalcifie 1 cm³ de plasma hémophile citraté avec 4 cm³ de solution recalcifiante, on prélève X gouttes du plasma, à des temps différents, ou on laisse coaguler et on prélève ensuite X gouttes du sérum à des temps différents.

3°) *On détermine le pouvoir coagulant* (du plasma ou du sérum par comparaison des temps de coagulation :

a) d'une part, du plasma normal réactif ;

b) d'autre part, du plasma normal réactif, additionné de X gouttes de liquide hémophilique.

Ce pouvoir coagulant du liquide hémophilique est ainsi examiné dans deux conditions différentes :

a) *en présence d'un excès de calcium* (technique habituelle ;

b) *en milieu non calcique* (il suffit de mélanger 1 cm³ de plasma citraté à 4 cm³ d'eau physiologique).

Résultats

1°. — *Pouvoir coagulant du plasma et du sérum de l'hémophile en milieu non calcique.*

Il est nul.

2°. — *Pouvoir coagulant du plasma et du sérum de l'hémophile en milieu calcique.*

On peut mettre en évidence les résultats obtenus en milieu calcique par une courbe, en portant en abcisses le temps (en minutes) écoulé depuis la recalcification (temps zéro) et en portant en ordonnées les différents temps de coagulation du plasma normal

réactif additionné ou non des X gouttes de liquide hémophilique.

Si l'on trace sur le même graphique la courbe correspondant au plasma normal, on peut noter par comparaison :

1°) L'absence initiale de pouvoir coagulant pendant 30 minutes environ (le pouvoir coagulant du sujet normal a déjà atteint son maximum dans le même temps).

2°) La montée lente du pouvoir coagulant jusqu'à un certain taux, à partir duquel se produit la coagulaion.

3°) Un palier d'assez longue durée, pendant la coagulation.

4°) Après la coagulation, accroissement lent du pouvoir coagulant, qui atteint un taux assez élevé au bout d'une heure environ.

En résumé :

1°. — *Absence totale de pouvoir coagulant du plasma et du sérum de l'hémophile en milieu non calcique.*

2°. — Nulle au début, *la vitesse d'accroissement du pouvoir coagulant* du plasma et du sérum de l'hémophile *est très diminuée en milieu calcique* par rapport au plasma et au sérum du sujet normal.

Interprétation des résultats

Comme nous l'avons déjà fait antérieurement, nous nous en tiendrons au schéma classique admis presque unanimement maintenant :

(Elément formateur de prothrombine + Ca ++) + Thromboplastine (+ Ca + +) = thrombine active :

et thrombine active + fibrinogène = fibrine.

Dès lors, nous pouvons interpréter les résultats ainsi :

1°. — *En milieu non calcique* la substance coagulante active c'est *la thrombine.*

Il n'y a donc pas de *thrombine libre* (ou du moins pas de quantité décelable par son pouvoir coagulant) ni dans le plasma, ni dans le sérum de l'hémophile : cela tient sans doute à ce que toute la thrombine formée est aussitôt utilisée par le fibrinogène pour constituer la fibrine. Comme l'apparition de thrombine est lente, la *coagulation* de l'hémophile *prend en réalité l'apparence d'une suite de coagulations successives.* P.-E. Weill avait d'ailleurs attiré l'attention sur ce phénomène. Dans son livre récent sur l'Hémophilie (1946) on lit : ... « chose curieuse, le sérum exsudé n'est pas du vrai sérum. En effet, celui-ci repris avec une pipette mis dans une autre éprouvette, se coagule de nouveau en voiles fibrineux, prouvant ainsi que c'est encore du plasma. Si d'ailleurs, on le laisse en place, le plasma continue à se coaguler sur le caillot blanc, qui, le lendemain, est couvert d'effilochures sur ses bords dues à une coagulation secondaire ».

2°. — *En milieu calcique*, il ne peut s'agir (puisqu'on ne décèle pas de thrombine libre) que de prothrombine ou de thromboplastine.

Pour savoir auquel des deux nous avons affaire,

nous utiliserons comme réactif le sérum de plasma citraté recalcifié *additionné d'extrait de rate.* Comme nous l'avons montré ailleurs, ce sérum ne contient ni thrombine ni prothrombine, mais une forte concentration de thromboplastine, soluble active.

Nous procédons donc à l'essai suivant :

1. — 1 cm³ de plasma hémophilique citraté, 4 cm³ de solution récalcifiante : T. C. 2 heures 30 minutes.

On laisse coaguler, on attend ensuite une demi-heure, puis on tasse le coagulum et on prélève X gouttes de sérum surnageant.

II. — 1 cm³ de plasma normal citraté, X gouttes d'extrait de rate de bœuf, 4 cm³ de solution récalcifiante : T. C., 3 minutes.

On laisse coaguler, on attend ensuite une heure puis on tasse le coagulum et on prélève X gouttes du sérum surnageant.

III. — X gouttes de sérum hémophilique, X gouttes de sérum provenant du plasma additionné d'extrait de rate, 4 cm³ d'eau physiologique.

On laisse en contact 5 minutes, 20°, pour permettre la réaction éventuelle :

Prothrombine active + thromboplastine soluble active = thrombine.

On ajoute alors :

1 cm³ de plasma normal citraté.

Si le sérum hémophilique ne contient que de la thromboplastine, il ne doit pas se produire de coagulation. Si, au contraire, il ne contient que de la prothrombine active, il doit y avoir coagulation. Or, l'ex-

périence nous montre que le temps de coagulation est de 3 minutes 30 secondes alors que le même plasma normal citraté, additionné de 4 cm³ de la solution recalcifiante habituelle, coagulait en 12 minutes.

Ce sérum hémophilique contient donc seulement de la prothrombine.

Nous interprétons alors la courbe correspondant au milieu calcique de la manière suivante :

Pendant la première demi-heure, aucune substance active n'apparaît dans notre plasma hémophilique recalcifié. Comme nous savons, par ailleurs, que le temps de QUICK est normal, et, par conséquent, le taux de prothrombine également normal, dès la recalcification, la partie initiale horizontale de la courbe indique que la *thromboplastine n'étant pas encore apparue,* la substance inhibitrice de FEISSLY bloque toute la prothrombine. Cette phase initiale est donc marquée simplement par un *ralentissement considérable de la vitesse d'apparition de la thromboplastine.*

La partie ascendante de la courbe, avant coagulation, indique, que à mesure que la thromboplastine apparaît, elle accapare peu à peu la substance de FEISSLY, en libérant simultanément de la prothrombine, dont nous voyons le taux augmenter.

La période de coagulation est celle où la courbe voit sa pente s'atténuer : à ce moment, presque toute la substance inhibitrice étant bloquée, l'excès de thromboplastine s'unit, à mesure qu'il apparaît, avec de la prothrombine, et la thrombine résultant de cette union est aussitôt consommée par le fibrinogène, qui

se transforme en fibrine. On s'explique donc le ralentissement visible sur la courbe, de la vitesse de libération de la prothrombine.

Enfin, après coagulation, remontée très légère du taux de prothrombine libre.

Cette interprétation est en accord avec les idées de la plupart des hématologistes et fournit une explication plausible à l'action du sérum d'hémophilie sur la coagulation du plasma normal.

Ce qui importe donc, chez l'hémophilie, c'est d'une part, l'inhibition initiale de la prothrombine, puis le retard de formation, et ensuite, la diminution marquée de vitesse d'apparition de la thromboplastine soluble.

Remarquons, d'ailleurs, qu'en refroidissant, un plasma normal à + 5°, il coagule lentement en 1 heure 30 minutes environ, qu'au bout d'une heure, le taux de thromboplastine soluble est également très bas et qu'il n'y a pas non plus de thrombine décelable dans le sérum.

Conclusions

1°) *Dans le plasma d'hémophile* extravasé, étudié *in vitro*, il y a *retard et diminution de vitesse d'apparition de la thromboplastine soluble, et absence de thrombine libre.*

2°) *Le sérum d'hémophile est riche seulement en prothrombine libre active, son pouvoir coagulant en milieu calcique est presque le même que celui d'un sérum normal.*

Le taux d'héparine dans le plasma d'un hémophile.

Paul Chevallier, M. Guillot, D. Quivy et A. Fiehrer ont cherché, tout dernièrement, à mettre en évidence, par différentes méthodes, un taux anormalement élevé d'héparine dans le plasma de notre hémophile.

I. — Evaluation biologique directe de l'héparine dans le plasma d'un hémophile.

La technique employée est celle-ci : mise en évidence de l'héparine en présence d'un excès de thromboplastine.

Par ponction veineuse, on recueille 9 cmc 5 de sang d'hémophile dans une éprouvette graduée de précision Pyrex n° 91, de 10 cmc, renfermant 0 cmc 5 de citrate de soude à 9 %, centrifugation immédiate, 5 minutes à 4.000 tours minute ; le plasma recueilli est ensuite mis à la glacière.

Au plasma citraté, dont on recherche la teneur en héparine, on ajoute des quantités géométriquement décroissantes d'un extrait cérébral humain : 6.000 g, 3.000 g, 1.500 g, 750 g, 375 g, 187 g, et 93 g. Le moment de l'addition du plasma au milieu une fois recalcifié est soigneusement noté (chronographe à cran d'arrêt) et les tubes sont portés immédiatement au bain-marie à 37°. Pour chaque concentration, on fait deux tubes, et on prend la moyenne des temps de coagulation.

Dans chaque tube, on met 0 cmc 8 d'eau physiolo-

gique, 0 cmc 2 de thromboplastine (extrait cérébral), 0 cmc 8 de solution calcique et enfin, 0 cmc 2 de plasma. Le volume total est de 2 cmc et le plasma se trouve dilué 10 fois.

Les temps de coagulation sont notés en secondes.

On porte en ordonnées les logarithmes des temps de coagulation et en abscisses les logarithmes des concentrations en gamma de thromboplastine.

Les points expérimentaux s'inscrivent sur une droite affectée d'une certaine pente. Le diagramme peut se traduire par la formule de FISCHER (2) : $I/t = kc^a$ (t = temps de coagulation ; c = concentration k et a = constantes), ou encore $\log t = a \log c - b$ ($b = \log k$).

Le coefficient a représente la pente de la droite obtenue et on peut facilement le déduire du graphique. Sur notre plasma d'hémophile, nous avons pu tracer deux graphiques correspondant à deux dilutions différentes du plasma : 1/10 et 1/15. Les deux droites obtenues sont parallèles et leur pente est $a = 0,40$.

En ajoutant au plasma dilué 10 fois 10 gouttes de protamine (salmine) en présence de 3.000 et de 1.500 g de thromboplastine, nous avons deux points situés au-dessus des deux droites.

Pour interpréter ces résulats, on doit tenir compte de trois faits antérieurement établis (3) :

1°. — Si l'on ajoute une quantité constante d'héparine à un plasma additionné de doses variables de thromboplastine, on obtient une droite définissant une valeur de a plus élevée en valeur absolue que lors-

qu'on opère sur du plasma non hépariné. De plus, pour les doses minimes seulement, la pente s'accentue en raison directe de la quantité d'héparine ajoutée au milieu.

2°. — Lorsqu'on modifle la dilution d'un plasma normal, il y a décalage dans le temps de la droite obtenue, sans modification de la pente.

3°. — Dans le plasma normal, l'antagonisme héparine-protamine est manifeste (fig. 4), d'après JAQUES (4), I mgr de protamine (salmine) neutralise environ 0 mgr 3 d'héparine. D'autre part, en l'absence d'héparine, la salmine retarde très nettement la coagulation plastique.

Dans le cas de notre plasma d'hémophile, la valeur du coefficient *a* est identique, qu'il s'agisse de plasma dilué 10 fois ou de plasma dilué 15 fois. Donc la solution ne modifie pas la pente ; il y a seulement décalage de la droite obtenue. L'examen du milieu à deux dilutions différentes avait été recommandé par LEGLER (5) ; pour cet auteur, le comportement de l'échantillon riche en héparine est caractéristique ; le plasma le plus dilué donne, dans ce cas, une pente différente (plus faible) de celle de la dilution moins grande. Les tracées restent parallèles lorsque la teneur en *hérapine* est normale.

D'autre part l'addition de salmine (10 g) au plasma d'hémophile dilué 10 fois, loin de raccourcir le temps de coagulation, l'augmente au contraire.

Ainsi, dans le plasma d'hémophile examiné, l'étude de la coagulation in vitro *en présence d'un excès*

de thromboplastine indique l'absence d'une quantité anormalement élevée d'héparine.

Cependant, le plasma d'hémophile n'est pas analogue à un plasma normal, la pente est exagérée (a = 0, 40 au lieu de 0, 24).

II. — Confirmation par la méthode photographique de l'absence d'héparine en quantité exagérée dans le plasma d'un hémophile.

a) *Plasma normal additionné de plasma d'hémophile.* On sait que l'addition d'une petite quantité de plasma d'hémophile à un plasma normal ne modifie pas le temps de coagulation.

Nous avons vérifié par la méthode photographique que la structure du caillot n'était pas non plus modifiée d'une manière visible. Nous avons comparé les deux variétés de plasma, le normal et le normal additionné de cinq gouttes de plasma d'hémophile ; les deux aspects de coagulation sont strictement normaux et identiques.

b) *Plasma normal additionné d'héparine.* En ajoutant à du plasma normal, coagulant en 18 minutes, des quantités croissantes, mais minces, d'héparine (1 g, 2 g, 3 g,) on augmente les temps de coagulation. (35 min., 45 min., 50 min.). Or, si l'on compare, par la méthode photographique, les aspects de coagulation d'un plasma d'hémophile (temps de coagulation = 35 min.) et d'un plasma normal hépariné (1 g d'héparine, temps de coagulation = 35 min.) les

aspects sont tout à fait différents ; dans le plasma pur d'hémophile, les centres sont rares et d'aspect flou et cotonneux ; dans le plasma hépariné, les centres sont peu nombreux, mais punctiformes et nettement distincts.

Jamais, d'ailleurs, dans nos expériences, aucun anticoagulant n'a reproduit l'aspect du plasma d'hémophile.

III. — Propriétés particulières de la fraction fibrinogène plasmatique de l'hémophile.

Paul Chevallier, M. Guillot et A. Fiehrer, à la séance d'hématologie du 19 juin 1947, ont rapporté les propriétés de la fraction fibrinogène plasmatique de notre hémophile Michel Van...

Voici le résumé de leurs observations :

9 mai 1947.

a) le plasma citraté (1 cc.) ajouté à la solution calcique (4 cc.) coagulé, ce jour-là, en 35 minutes, donne un caillot non homogène avec image photographique hémophilique et énorme réaction ; pas de lyse dans les heures qui suivent la coagulation ;

b) la fraction fibrinogène (obtenue par précipitation du plasma citraté avec le sulfate d'ammonium à une concentration de 20 % ; centrifugation) redissoute dans l'eau physiologique et additionnée de calcium, coagule en 1 heure 35 minutes, donne un caillot assez opaque très hétérogène avec image photographique

très hémophilique, pas de rétraction nette, lyse rapide, après coagulation ;

c) la fraction fibrinogène additionnée de calcium et d'un peu de plasma hémophilique (1/2 cc.) coagule en 27 minutes avec image photographique très hémophilique, bonne rétraction, lyse partielle et lente ;

d) la fraction fibrinogène additionnée de calcium et d'un peu de plasma *normal* (1/2 cc.) coagule en 12 minutes 30 secondes ; ne rétracte pas, donne une *image homogène* à la photographie comme avec une fraction fibrinogène d'un plasma normal, la lyse est partielle et lente.

Ajoutons que le même jour, dans les mêmes conditions :

— une fraction fibrinogène de plasma normal additionnée de calcium a coagulé en 1 h. 35 minutes avec caillot très léger, *homogène à la photographie* et rétractant fortement avec lyse rapide,

— une fraction fibrinogène normale additionnée de calcium et d'un peu de plasma hémophilique (1/2 cc.) a coagulé en 8 minutes 30 secondes, *image homogène ;* pas de rétraction, lyse partielle et lente,

— une fraction fibrinogène normale additionnée de calcium et d'un peu de plasma normal (1/2 cc.) a coagulé en 8 minutes 30 secondes, *image homogène,* forte rétraction, lyse partielle et lente.

Conclusion. — La fraction fibrinogène de l'hémophile Michel Van... coagule aussi rapidement que la

fraction fibrinogène d'un plasma normal témoin, mais elle diffère par plusieurs points :

1°. — la structure du coagulum fibrineux est tout à fait différente,

2°. — l'addition de plasma d'hémophile accélère la coagulation d'une fraction fibrinogène normale, mais ne modifie pas l'image photographique et raccourcit la durée de coagulation d'une fraction fibrinogène hémophilique, sans modifier totalement la structure hémophilique du coagulum,

3°. — l'addition du plasma normal rend normale, en durée et en aspect la coagulation de la fraction fibrinogène hémophilique.

Ce qui, en définitive, revient à dire que *la structure si spéciale du coagulum hémophilique paraît due avant tout à un comportement anormal spécifique de la fraction fibrinogène*, le plasma hémophilique paraît, dans ce cas, corriger incomplètement cette anomalie que corrige complètement un plasma normal.

Le fibrinogène de l'hémophile semble être ou modifié (dénaturation) ou *associé à un composé perturbateur.*

4°. — Structure du caillot fibrineux hémophilique — La gêne hémostatique du caillot hémophilique.

L'ultra microscope, la méthode photographique et la recherche, dans le sérum, des facteurs coagulants, nous ont conduits à concevoir comme suit la différence de structure des caillots :

1°. — Dans la coagulation *accélérée* d'un plasma normal en présence d'un grand excès de substances thromboplastiques (extrait de rate, par exemple) on obtient un coagulum à mailles *enchevêtrées*, très anastomosées, *très riches en thrombine adsorbée*.

2°. — Dans la coagulation *normale*, le coagulum est hétérogène (à 20° surtout) formé de certaines régions de fibres relativement espacées, peu anastomosées, pauvres en thrombine adsorbée, tandis que, dans d'autres régions, les mailles sont plus serrées et anastomosées ; et l'adsorption de thrombine plus intense (ces régions correspondent à nos centres de coagulation).

3°. — Dans la coagulation *hémophilique*, ce coagulum tend à l'homogénéité, ces fibres étant *isolées*, flottantes, très peu anastomosées et *pauvres en thrombine adsorbée*.

Il est alors facile de comprendre comment va se comporter un coagulum de structure I, s'il est formé au niveau d'une petite plaie externe : le plasma qui exsude à travers un tel caillot va donner lieu à une coagulation sur place, à l'intérieur du caillot déjà formé, par rencontre du fibrogène libre dans le plasma, avec la thrombine, en excès fixée sur les fibres. Il en résultera que le réseau des mailles du coagulum deviendra de plus en plus serré, qu'il bloquera les éléments figurés du sang, et que l'oblitération de la plaie vasculaire sera rapide.

Si, au contraire, il s'agit d'un coagulum hémophilique III, le plasma exsudera à travers, sans qu'il en résulte une coagulation sur place du fibrinogène,

puisqu'il n'y a pas de thrombine en excès disponible à la surface des fibres. Celles-ci sont lâches, distantes les unes des autres, et laissent passer les hématies. L'hémorragie se poursuivra sans modification de strucure du caillot.

Si on l'élimine par un lavage soigneux et qu'on sèche la plaie, on permettra aux substances thromboplastiques engendrées au contact des tissus environnants lésés de déclencher la formation locale d'un petit caillot à structure II normale qui pourra, lui, servir de point de départ à un coagulum à mailles relativement serrées. Il y aura hémostase. Le même résultat sera encore mieux obtenu par application externe d'extrait de rate.

Ce caillot hémophilique privé de thrombine libre adsorbée en excès n'a aucune propriété hémostatique et constitue une gêne à l'hémostase.

Conclusions

1°. — Le caillot hémophilique ne contient pas de thrombine en excès adsorbée, contrairement au caillot normal.

2°. — Cette absence de thrombine adsorbée est liée, selon nous, à la structure plus lâche du coagulum hémophilique.

3°. — Vis-à-vis du plasma qui exsude au travers de lui, le caillot hémophilique (dépourvu de thrombine en excès) n'a aucun pouvoir hémostatique, contrairement au caillot normal.

5°. — POURQUOI UN HÉMOPHILE QUI A UN TEMPS DE SAIGNEMENT NORMAL, FAIT-IL, SI FACILEMENT, DES HÉMATOMES ?

M. GUILLOT et A. FIEHRER ont fait le 2 juin 1947 l'expérience suivante (inédite).

On sacrifie un cobaye et l'on prélève : 1 gr. de muscle frais, 1 gr. de peau (du flanc) épilée, 0 gr. 35 de vaisseaux cardiaques, on fait un broyat avec du sable stérile et on émulsionne avec du sérum physiologique (10 cc pour 1 gr. et 3 cc, 5 pour 0 gr. 35). On ajoute à un plasma témoin citraté recalcifié qui coagule en 6 minutes 30 secondes.

a) 1/2 cc de l'émulsion-peau : coagulation en 2 minutes ;

b) 1/2 cc de l'émulsion-muscle : coagulation en 4 minutes ;

c) 1/2 cc de l'émulsion-vaisseaux : coagulation en 4 minutes et 45 secondes.

D'où l'on peut conclure :

Que la peau du cobaye est plus riche en thromboplastines que le muscle.

La peau de l'hémophile serait riche en thromboplastines, d'où temps de saignement normal et le muscle moins riche en thromboplastines, d'où hématomes abondants.

IV. — OBSERVATION CLINIQUE PORTANT SUR UN CAS DE GRANDE HÉMOPHILIE

Le malade : Michel Van..., âgé de 18 ans, sans profession, entre dans le service du Professeur CHEVALLIER le 1er mars 1941, pour arthrite du genou droit.

Mais l'examen clinique et la ponction révèlent une hémarthrose et le *temps de coagulation* recherché à ce moment *est d'environ 2 heures.*

Une thérapeutique est instituée : l'immobilité dans un plâtre allant du cou de pied à la partie supérieure de la cuisse.

Un examen appronfondi fait rechercher :

1°. — LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX.

Le père mort actuellement, ne semble pas avoir présenté, au cours de sa vie, de signes d'hémophilie La mère, encore en vie, et bien portante, ne présente aucune anomalie sanguine, non plus que les six frères de l'intéressé. Il est, malheureusement, impossible de remonter plus avant dans l'ascendance maternelle.

2°. — Les antécédents personnels, par contre, mettent en évidence des troubles sanguins qui *ont débuté à l'âge de 4 ans* par l'apparition spontanée d'un hématome de l'avant-bras droit. Cet hématone doit être incisé.

Deux ans plus tard, apparaît brutalement un épanchement du genou droit qui donne alors lieu au diagnostic de tumeur blanche. Il entraîne un séjour de 3 ans 1/2 à Berck le genou étant immobilisé dans un plâtre.

Depuis cette époque persistent des arthralgies fugaces.

A l'âge de 15 ans, c'est un hématone du mollet, puis en 1940, un hématone de la cuisse gauche, qui apparaîssent spontanément et chaque fois, donnent lieu à une incision.

Le malade rapporte, en outre, qu'il présente des petits hématones locaux pour les causes les plus minimes (petites chutes, chocs légers) et que, de plus, la moindre coupure saigne interminablement. De plus, il signale des gingivorrhagies assez fréquentes et survenant sans cause apparente.

Il faut mentionner, enfin, que, présentant une ankylose partielle du genou droit, il fait des chutes assez fréquentes et que, le lendemain, le genou traumatisé par ces chutes, présente un épanchement parfois important.

EXAMEN CLINIQUE.

Le malade, de stature normale, présente un état général assez médiocre.

Les examens des appareils pulmonaires et cardiaques ne décèlent aucune anomalie, le pouls est à 80, la T. A. est à 12,7 au Pachon.

L'examen de l'appareil digestif montre un appareil buccal normalement constitué, les dents cariées sont nombreuses. L'estomac et l'intestin sont, apparemment, normaux.

Le foie et la rate sont cliniquement normaux.

L'appareil génito-urinaire est normal. Les urines sont normales, tant par leur aspect qu'à leur examen clinique. Les testicules sont peu développés.

Les réflexes cutanés et tendineux sont normaux. Pas d'Argyll-Robertson.

Les téguments sont normaux ainsi que le système pileux.

Il existe une adénopathie inguinale bilatérale à petits glanglions mobiles, durs, allongés, suivant l'axe de l'arcade crurale. On trouve également une adénopathie le long des chaînes spinales.

On complète l'examen par :

1°. — *Une radio du genou.*

Les plateaux tibiaux présentent une décalcification importante, les épiphyses ne sont pas encore complètement soudés. Le genou est en légère luxation postérieure et l'hypertrophie actuelle semble due, en partie, à cette déformation.

Le malade est replâtré.

2°. — *Un Bordet* WASSERMAN qui est négatif ;

3°. — *Une cuti réaction* qui est négative ;

4°. — *Un examen de sang.*

Le temps de coagulation est d'environ 2 heures.
Le taux de fibrine est supérieur à la normale.
La prothrombine est de 80 % du taux normal.
R. 0,35.
T = 11.
A T = 3,9.
h = 97.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE.

Le 8 avril, une semaine après son entrée, le malade présente une douleur très vive au niveau de la région supéro externe du genou gauche ; il n'y a pas de choc rotulien.

Le malade reçoit XXV gouttes de vitamine K prodié.

Le 9 avril, une ponction pratiquée par le Professeur CHEVALLIER ramène un peu de sang, mais il semble bien qu'il ne s'agisse pas d'un épanchement articulaire, mais plutôt d'une péri-arthrite.

Un traitement salicylé est institué, (de 6 à 8 gr. par jour).

Le 30 avril, on recommence un traitement au K thrombyl.

Le 13 juin 1941, l'état du malade étant notablement amélioré, on cesse tout traitement.

Trois jours plus tard, *le 10 juin,* le malade présente brutalement une douleur de la hanche gauche, douleur d'abord diffuse qui va en augmentant au cours des jours suivants.

Malgré les enveloppements chauds et humides lo-

caux, la douleur est tellement atroce deux jours plus tard qu'elle bloque entièrement l'articulation de la hanche. Celle-ci est tuméfiée, empâtée, mais la peau reste blanche.

Malheureusement, à ce moment, le malade est évacué du service et on le perd de vue.

On ne le retrouvera que le *23 février 1942*. Il entre dans le service pour un épanchement sanguin important de la fesse droite ayant entraîné une impotence fonctionnelle du membre inférieur.

Dans le service du Professeur LAUBRY, où il se trouvait précédemment, le malade venait de subir un traitement électro-thérapeutique. (Rayons infra-rouges) qui entraînait une amélioration fonctionnelle notable, lorsqu'à la suite d'une chute, est apparue une ecchymose de la jambe droite. C'est à ce moment qu'il est reçu dans le service du Professeur CHEVALLIER.

L'examen clinique ne décèle aucun élément nouveau ; un examen sanguin pratiqué alors montre un temps de coagulation de 3 heures 1/2 à 4 heures. Le temps de saignement est de 3 m. 1/2. Le signe du lacet met en évidence 6 pétéchies. Le caillot est rétracté. Le sérum est abondant et de couleur normale.

Le traitement institué comporte :

1°. — 2 ampoules de BUFFOX par jour.

2°. — Une série de rayons infra-rouges sur le pied droit.

Le 16 avril 1942, de nouvelles ecchymoses apparaissent un peu partout sur les membres. La température est irrégulière. Le traitement de BUFFOX inefficace est remplacé par une injection intra-musculaire quoti-

dienne de 1mmgr. de benzoate de dihydrofolliculine. Peu à peu, au cours des jours suivants, les ecchymoses s'effacent et la température redevient normale.

Un examen du fond d'œil pratiqué à ce moment, montre :

— Pâleur du champ temporal des deux papilles prédominant à droite.

— Pas de skotome central ni de nodule rétro-bulbaire.

En juin 1942 une greffe d'ovaire projetée n'est pas réalisée à cause du manque du sujet.

Des massages du pied droit sont pratiqués depuis le 27 juin.

Au point de vue fonctionnel, le membre est quasi normal si on excepte une douleur survenant à la fatigue.

Le 5 septembre 1942, apparaît brutalement une arthrite hémophilique de la hanche et malgré le traitement mixte (sulfamides et hémocoagulène) institué aussitôt, la température à grandes oscillations atteint 40° chaque soir pendant 10 jours. La souffrance est intense et la région supérieure de la cuisse est déformée, tuméfiée, tendue, donnant aux téguments un aspect bleuâtre.

La numération globulaire ne montre pas d'hyperleucocytose.

La thérapeutique comporte :

— localement, des enveloppements frais ;

— au point de vue général : toujours l'association hémocoagulène-sulfamides.

De plus, *une petite transfusion de 100 gr.* est pratiquée tous les deux jours.

A partir du 18 septembre, la courbe thermique amorce une descente pour atteindre la normale en quatre jours, en même temps que les douleurs disparaissent. Toutefois, la déformation de la cuisse persiste. L'amélioration générale et fonctionnelle se poursuivant, le malade commence à se lever un mois plus tard. Il est à remarquer que la déformation a partiellement persisté, la cuisse est fusiforme, la circonférence maxima siégeant un peu au-dessous de l'articulation coxo-fémorale avec atrophie des masses musculaires sous-jacentes.

Le 28 décembre 1942, c'est dans la fesse droite que, sans cause traumatique notable, apparaissent de vives douleurs. La fesse devient dure, tendue et au niveau des téguments se voient de petites varicosités. La douleur s'accroît au cours des jours suivants et la température s'élève à 38°.

Une injection sous-cutanée de morphine provoque, à ce moment, un gros hématome de la cuisse droite qui devient elle-même, douloureuse et tendue. La température atteint rapidement 39° et les douleurs atroces ne cèdent qu'à la morphine.

A partir du 11 janvier, la défervescence commence enfin en lysis, cependant que les douleurs s'atténuent. L'état général s'améliore lui aussi et les mois qui suivent sont satisfaisants pour le malade. (Seule une douleur survenue brusquement, en avril, au niveau de la tête du péroné fait craindre une récidive, mais c'est une fausse alerte qui reste sans aucune suite).

Ce n'est que le *20 octobre 1943* qu'apparaît brusquement une hémarthrose du genou gauche (survenue au cours de la montée d'un escalier). L'évolution est la même que dans les accidents précédents ; en 48 heures, les signes généraux, fonctionnels et cliniques atteignent leur maximum et régressent dans les trois semaines suivantes. Au cours de cet épisode, une ponction du genou a ramené 4 cc. de sang, mais loin de soulager le malade, elle a provoqué de vives douleurs.

Une *cuti-réaction* pratiquée alors est positive.

A peine les choses étaient-elles rentrées dans l'ordre, que le 12 novembre 1943, le malade accuse brusquement une douleur au niveau du cou ainsi qu'un point de côté sous-costal gauche. La température matinale est à 37°8 et l'examen clinique montre à gauche :

— Une *abolition des vibrations vocales ;*

— Une *matité ;*

— Ainsi que l'existence d'un *souffle tubo-pleural,* d'*égophonie* et de *pectoriloquie aphone.*

La ponction exploratrice montre un *liquide teinté hyperalbumineux* (50 %).

Au cours de la nuit du 13 au 14 novembre, apparaît au niveau de la base pulmonaire gauche, un *hématome* douloureux, ovalaire à grand axe vertical et qui atteindra le volume d'une orange, puis s'étalant, la dimension de la main. La douleur est vive et la température reste oscillante entre 37° et 38°, cependant que les signes d'auscultation persistent.

A partir du 22 novembre, l'hématome commence sa

régression et la température revient à la normale. La percussion peut alors être pratiquée (la douleur ayant cédé) et met en évidence une *matité persistante de la base.*

La recherche du B. K., après tubage, reste négative et une inoculation du liquide de ponction est faite au cobaye.

Le 6 décembre, il ne reste plus trace de l'épisode pleural.

Mais, ce même jour, on constate au niveau de la *région inguinale gauche,* l'existence d'une tuméfaction profonde, indurée et douloureuse du volume d'un œuf de poule. Le malade ressent une zone de picotements débordant jusque sur la face interne de la cuisse droite. Dans la même région, on met en évidence une diminution de la sensibilité superficielle. Dès le lendemain, l'hématone s'étend de proche en proche et atteint d'une part, la face interne de la cuisse gauche et, d'autre part, l'épine iliaque qu'il dépasse de 3 cm.

Deux jours plus tard, le 9 décembre, apparaît un nouvel empâtement douloureux au niveau *de la coulisse bicipitale* cependant que la température atteint 40° avec grandes oscillations et que l'impotence est absolue.

Aussitôt la thérapeutique habituelle (hémocoagulène-sulfamides) est reprise et une petite transfusion est pratiquée.

Le 15 décembre, la défervescence s'amorce tandis que les deux hématomes régressent à la fois et que douleurs et gêne fonctionnelle s'atténuent. L'hémocoagulène est alors remplacé par la Bévitine à doses croissantes (0 gr. 10 à 0 gr. 50).

Le début de l'année 1944 n'est marqué par aucun accident appréciable, mais le *10 mai 1944*, le malade présente brusquement une température à 40° accompagnée d'une asthénie considérable et d'une gêne intense de la déglutition. L'examen montre des amygdales rouges, tuméfiées, cependant qu'une tuméfaction importante se remarque *au niveau du cou*, s'étendant dans la région sublinguale et gagnant jusqu'à l'angle de la mâchoire. L'empâtement est douloureux et s'accompagne d'une otalgie intense.

Le 22 mai, la température reste à 40° et l'état général reste très touché et le malade expectore des crachats blancs striés de sang. Dans la même nuit, il sent croître brusquement une tuméfaction située sous la langue et envahissant, en quelques heures, *tout le plancher de la bouche*, en s'accompagnant d'une douleur très vive. L'examen révèle, en effet, un hématome qui se traduit par une tuméfaction importante du plancher, d'un rouge brun qui gagne jusqu'au frein de la langue.

Dans les deux jours qui suivent, l'état s'améliore brusquement avec chute de la température et régression des tuméfactions de la langue et du cou.

Le 30 août 1944, à la suite d'une chute, le malade présente à nouveau un *hématome de la cuisse gauche*, entraînant une gêne fonctionnelle intense et qui va en augmentant au cours des jours suivants, en dépit de l'hémocoagulène et de l'application locale de glace et même d'une transfusion de 50 cc. qui provoque de plus un shock de 3/4 d'heure.

Le 20 septembre, le malade qui souffre toujours de

sa cuisse gauche restant tendue et luisante, voit, par ailleurs, apparaître un *nouvel hématome au niveau* de l'épaule gauche. Le traitement habituel (local et général) est donc continué. Mais il faut plusieurs mois pour que les deux hématomes disparaissent complètement et que l'état général s'améliore tout à fait. Le malade sort du service, le 24 décembre 1944.

Mais, *dès le 25 janvier 1945* Van... rentre à nouveau à l'hôpital pour un *hématome de la face externe de la cuisse gauche* provoqué par une chute. De nouveau, on a affaire à une tuméfaction douloureuse. Par ailleurs, l'examen montre également une *large ecchymose de la face postérieure du membre supérieur gauche*, ainsi qu'un *hématome de la région pariétale* au niveau duquel se voit une petite plaie superficielle.

Deux jours plus tard l'amélioraion commence, la température devenant subnormale.

Le temps de coagulation recherché alors est de 2 heures 10 m. Il s'abaisse à 1 heure 45 m. après administration de 150 l. de carbogène en inhalations. A partir du 31 janvier, l'amélioration fonctionnelle se poursuivant la mobilisation de la hanche peut être entreprise.

A la suite de cet incident, plusieurs hématomes apparaissent successivement et le malade ne peut alors sortir du service.

— *le 3 février 1945, hématome du coude gauche ;*

— *le 16 mars 1945, hématome du cou de pied droit* qui s'étend vers le mollet et la loge postérieure de la jambe avec température s'élevant jusqu'à 40°3 ;

— *le 8 avril 1945, hématome de la fosse lombaire* avec crochet thermique à 39°3.

Le malade ne quittera le service qu'à la suite d'une thérapeutique coagulante prolongée que le 5 octobre 1945.

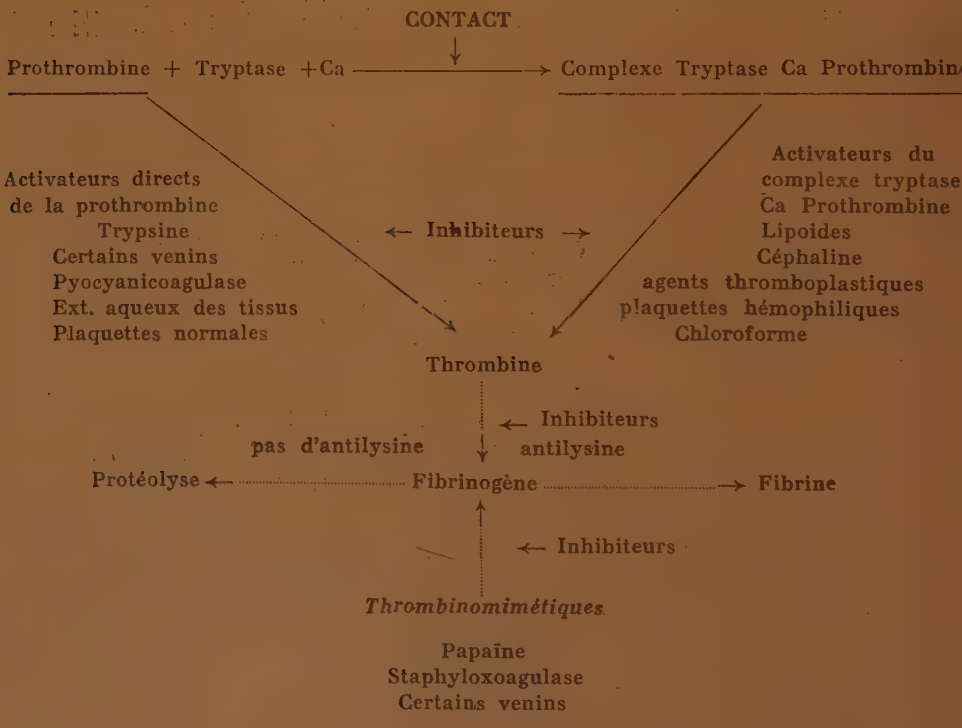
Revu, pour la dernière fois , en mai 1947, notre hémophile paraît être dans une phase d'amélioration.

fibrine	=	normale
prothrombine	=	normale
coagulation	=	35 minutes
temps du saignement	=	normal
signe du lacet	=	négatif.

V. — LA PATHOGÉNIE ACTUELLE DE L'HÉMOPHILIE

Actuellement, la plupart des auteurs admettent à la base de l'hémophile un trouble des *protides plasmatiques* pour expliquer le *retard considérable de la coagulation* du sang.

Fredericq (1946) a synthétisé dernièrement, dans un schéma, nos connaissances actuelles sur la coagulation.



Pour lui : le trouble de coagulation de l'hémophilie serait due à un *déficit de tryptase plasmatique*, déficit non pas primitif, mais *secondaire à sa neutralisation par* une substance antagoniste.

Anticéphaline de Tocantins liée aux *albumines acido-solubles* (Feissly)

Pour d'autres auteurs, en particulier pour l'école américaine avec Cohn, Patek et Taylor, le trouble de coagulation de l'hémophilie est due au déficit d'une *coagulation promoting substance* d'un facteur antihémophilique plasmatique qui se trouve dans le précipité d'acidoglobulines obtenu à partir de plasma normal (et dans la fraction I de Colen). Feissly a pu diviser ce précipité d'acidoglobulines en prothrombine et *protéine visqueuse* activatrice de la coagulation.

Tout récemment, Feissly en extrayant la thrombokinase plasmatique par le chloroforme à partir de plasma d'hémophile *a démontré la déficience du plasma hémophilique en thrombokinase plasmatique* (40 % de la normale).

En somme, *l'ensemble de ces travaux confirme l'opinion de* Nolf, *énoncée en 1905, à savoir que la lenteur de coagulation du sang d'hémophile s'explique par la diminution d'un facteur plasmatique dans le sang de ces malades.*

Mais tous ces travaux sous-entendent *un trouble de la thrombinoformation* et passent sous silence le rôle du fibrinogène.

Paul Chevallier, M. Guillot et A. Fiehrer sont revenus sur le rôle primordial *du fibrinogène* dans la coagulation.

Pour ces auteurs : « *le milieu plasmatique tout entier intervient* efficacement *pour modifier certaines propriétés* du *fibrinogène :* rapidité de coagulation, mode de groupement des fibrilles de fibrine, rétractilité et vitesse de lyse ».

La thrombokinase plasmatique, les albumines acido-solubles, la protéine visqueuse, le facteur globulinique antihémophilique, la tryptase ne sont que des « antifacts » de dissection plasmatique, de même que l'anticéphaline.

Le plasma hémophilique est un plasma profondément modifié avec un fibrinogène anormal.

Les travaux récents de Cohn sur les divers caillots fibrineux, ceux du centre de coagulation de l'hôpital Broussais, confirment cette notion fondamentale en coagulation.

Des expériences en cours prouvent les modifications possibles de structure du caillot, sans atteinte du temps de coagulation, par *diverses hormones sexuelles* et laissent entrevoir le *rôle possible de* ces hormones *dans l'hémophilie.*

CONCLUSIONS

I) *Les travaux modernes* en nous donnant les moyens pratiques et précis de doser le fibrinogène, et l'évaluer le taux de prothrombine ainsi que l'hyperbiparinémie *ont permis de bien séparer* les syndromes hémophiliques de l'*hémophilie héréditaire, familiale vraie.*

II) Parmi les méhodes modernes d'étude de la coagulation, il faut faire une place de choix à la méthode photographique, *l'image photographique du coagulum fibrineux hémophilique est spécifique.*

III) Nous apportons *une observation détaillée* de grande hémophilie suivie pendant *plusieurs années* avec de nombreux examens biologiques, en permettant *la confirmation clinique laboratoire* indispensable à toute nouvelle contribution dans le domaine si confus de l'hémophilie.

IV) Dans le plama d'hémophile, il y a *retard et diminution de vitesse d'apparition de l'activateur* de la coagulation et *absence de thrombine libre.*

V) Il n'y a *pas d'héparine en excès* dans le plasma de notre hémophile.

VI) La *fraction fibrinogène* plasmatique obtenue par précipitation avec le sulfate d'ammonium a des *propriétés anormales* chez cet hémophile.

VII) La structure du caillot fibrineux hémophilique et la gêne hémostatique du *caillot hémophilique* peuvent s'expliquer par un *gros déficit de thrombine absorbée par les fibrilles de fibrine.*

VIII) Le *sérum d'hémophile* est riche seulement en prothrombine : *il ne contient pas de thrombine libre,* comme le sérum normal.

IX) Une expérience très simple permet de supposer que la *peau de l'hémophile est riche en « thromboplastines »*, alors le *le muscle en est pauvre* et d'expliquer en partie la facilité et l'abondance des hématomes.

X) *Le milieu plasmatique tout entier intervient efficacement pour modifier certaines propriétés du fibrinogène :* rapidité de coagulation, mode de groupement des fibrilles de fibrine, rétractilité et vitesse de lyse.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

1. — A. Abaza. — Etudes récentes sur les produits de fractionnement du plasma humain. *La Presse médicale,* n° 44, 21-9-46.

2. — Bordet. — *Arch. int. physiol.,* t XXXI, p. 47-87, 1929.

3. — Bertrand et D. Quivy. — L'étude des anticoagulants in vitro à l'aide de la formule de Fischer. *C. R. soc. biol.,* 1944, 138, p. 404.

4. — P. Chevallier et A. Fiehrer. — La coagulation retardée. — Etude d'un cas d'hémophilie. *Soc. d'hématologie,* 16 nov. 1944.

5. — P. Chevallier et A. Fiehrer. — Renseignements fournis par l'étude photographique du plasma dans un cas d'hémodragiose anhémopathique. *Le sang.*

6. — P. Chevallier, M. Guillot et A. Fiehrer. — Méthode photographique d'étude de la coagulation sanguine. *Académie de médecine,* 3 juillet 1945.

7. — P. Chevallier, M. Guillot et A. Fiehrer. — Etude photographique de la coagulaion 16-11-44.

8. — P. Chevallier, M. Guillot et A. Fiehrer. — Méthode photographique de l'étude de la coagulation du plasma in vitro. *Le Sang*, n° 7, 1946, p. 230.

9. — P. Chevallier, M. Guillot, A. Fiehrer et Ch. Pasquier. — Sur le pouvoir coagulant du plasma et du sérum d'un hémophile. *La Semaine des hôpitaux*, n° 34, 14 sept. 1946.

10. — P. Chevallier, M. Guillot, D. Quivy et A. Fiehrer. — Taux d'héparine dans le plasma d'un hémophile. *Le Sang*, tome XVIII, n° 1, 1947, p. 46-50.

11. — P. Chevallier, M. Guillot, A. Fiehrer et Schlesser. — Etude de l'action du chloroforme sur la coagulation du plasma in vitro. *Le Sang*, tome XVII, n° 8, 1946, p. 529-534.

12. — A. Fiehrer. — Procédés modernes d'étude de la coagulation sanguine dans l'hémophilie. *Pharmacie française*, n° de fév.-mars 1946.

13. — A. Fiehrer. — Les troubles plasmatiques de l'hémophile. *Méd. français*, n° 19, 10 nov. 1946.

14. — R. Fiesly. — Recherche sur la prothrombine. *Journal suisse de médecine*, n° 32.

15. — Fischer. — Ferinninfszeit und koncentration des gerinnungsstiffes, *Bioch.* 21-9-35 — 278, p. 320 325.

16. — P. Frédéricq (monographie). — Données récentes sur la coagulation du sang. *Actualités biochimiques*, (5), 1946, Masson, Paris.

17. — GALMICHE. — La résistance et la perméabilité des vaisseaux capillaires et la vitamine P. *Thèse de Paris,* 1945.

18. — M. GUILLOT et A. FIEHRER. — Sur le pouvoir coagulant du plasma et du sérum humain. *Paris médical,* n° 17, 26 av. 1947.

19. — M. GUILLOT et A. FIEHRER. — Les hémorragies de la grande hémophilie. *Presse médicale,* 23 nov. 1946.

20. — M. GUILLOT, P. CHEVALLIER et A. FIEHRER. — Taux de fibrine précipitée et opacité de coagulum. *Soc. hématologie,* 18 janv. 1945.

21. — L. B. JACQUES. — The administration of héparia. *Acta med. scand.,* 1938, suppl. 90, p. 190-207.

22. — R. KISCH. — *Thèse de pharmacie,* Paris, 1946.

23. — R. C. LEGLER. — Neber die kinetik der Blutgerinnung. *Helv. ch. acta.* 1943, n° 20, p. 1512-1552.

24. — J. H. LEWIS, H. J. TAGNON, C. S. DAVIDSON, G. R. MINOT et F. H. L. TAYLOR. — The relation of certain of the plasma globulius to the coagulation defect in hemophilia. *Blood,* 1, 1946, p. 166.

25. — Ch. LIAN, FRUMUSAN et R. SASSIER. — *Soc. méd. Hôp. Paris,* 7 juillet 1939. — *Le Sang,* 1939, n° 8, 817.

26. — C. LIAN, R. SASSIER et G. HURET. — *Presse médicale,* 1er août 1942, n° 36,

27. — Meunier. — *Société clinique biologique,* 1940, XXII, 529.

28. — Nolf. — La nature et le traitement de l'hémophilie. *Le Scalpel,* août 1908.

29. — A. Pavlovsky et C. Simonetti. — Déterminattion du pouvoir coagulant de la fraction globuline extraite du plasma de l'hémophile. *Annales de l'Institut de recherches physiques appliquées à la pathologie humaine,* année VI, vol. 6, 1944.

30. — A. J. Quick. — Etat actuel de nos connaissances sur la prothrombine. *Le Sang,* 1946.

31. — A. J. Quick. — Détermination of prothrombia. *Proc. soc. experiment biol. and med.,* New-York, 42 — 1939, p. 780.

32. — D. Quivy. — Evaluation de l'héparine in vitro — L'héparinémie au cours de certaines agressions. *Thèses Sciences,* Paris, 1945.

33. — Turpin, F. Bourlière et R. Sassier. — *C. R. Académie des Sciences,* 8-11-1943.

34. — Turpin et F. Bourlière. — *Semaine des Hôpitaux,* n° 7, juin 1944, page 145-147.

35. — P. E. Weill. — L'hémophilie — Pathogénie et Sérothérapie. *La Presse médicale,* 1905, t 93.

36. — P. E. Weill. — L'hémophilie affection familiale. 1946, 1 vol., Masson et Cie.

37. — P. E. Weill. — L'hématologie clinique et laboratoire. Masson, Paris, 1946, p. 119.

38. — Zunz. — La coagulation du sang. *Traité de physiologie Roger et Binet,* Tome VII, p. 205.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — GENERALITES 9

— Définitions cliniques et hématologique de l'hémophilie vraie héréditaire et familiale.
— Comment mener l'étude d'un cas d'hémophilie vraie.

CHAPITRE II. — HISTORIQUE 12

— l'hémophilie vraie.
— les affections hémorragiques non hémophiliques.
— l'afibrinogénémie.
— l'hémophilo-hémogénie.
— l'hémophilie sporadique.
— l'hémophilie héparinique.
— les hypoprothrombinémies.
— le démembrement moderne du syndrome hémophilique.

CHAPITRE III. — METHODES D'ETUDE DE LA COAGULATION SANGUINE 15

A. — *Les méthodes classiques* 15

a) les différents éléments du sang au cours de l'hémophilie.
b) le retard de coagulation.

B. — *Les méthodes modernes* 18

α) Etude de la coagulation du plasma in vitro dans un tube à air libre.

β) La méthode graphique de LIAN et SASSIER.
Les trombogrammes.
avec le photocoloromètre de Vernes.
avec le photocoloromètre de Boné-Maury.

γ) La méthode photographique.
le plasma normal.
le plasma hémophilique.
le phénomène de P. Emile-Weill.

C. — *Les différents problèmes posés dans l'étude du plasma hémophile* 25

1°) Le pouvoir coagulant du plasma et du sérum d'un hémophile 25

technique.
résultats.
conclusions.

2°) Le taux d'héparine dans le plasma d'un hémophile. 32

évolution biologique directe.
méthode photographique.
conclusions.

3°) Propriétés particulières de la fraction fibrinogène plasmatique d'un hémophile 36

technique.
résultats.
conclusions.

4°) Structure du caillot fibrineux hémophilique ; la gêne hémostatique du caillot hémophilique 38

ultra microscopie
interprétations.
conclusions.

5°) Pourquoi un hémophile qui a un temps de saignement normal, fait-il, si facilement, des hématomes. 41

expérience.
conclusions.

CHAPITRE IV. — OBSERVATION CLINIQUE PORTANT SUR UN CAS DE GRANDE HEMOPHILIE 42

CHAPITRE V. — LA PATHOGENIE ACTUELLE DE L'HEMOPHILIE 54

— le triptase.
— l'anticéphaline de Tocantins.
— le facteur plasmatique anti-hémophilique.
— la thrombokinase plasmatique.
— le rôle du fibrinogène et du milieu plasmatique.
— les hormones sexuelles.

CHAPITRE VI. — CONCLUSIONS 57

BIBLIOGRAPHIE 59

TABLE DES MATIÈRES 63

L'Imprimerie de l'Anjou — Angers — Dépôt légal 2e trimestre 1948, n° 119
Le François Paris. C.O.L. 150217. Dépôt légal 2e trimestre 1948. N° 72